Phòng ngừa sớm biến chứng tim - thận cho bệnh nhân ĐTĐ típ 2

Vai trò của Dapagliflozin

TS. BS Phan Hữu Hên
Khoa Nội tiết – BV Chợ Rẫy

Tình huống lâm sàng

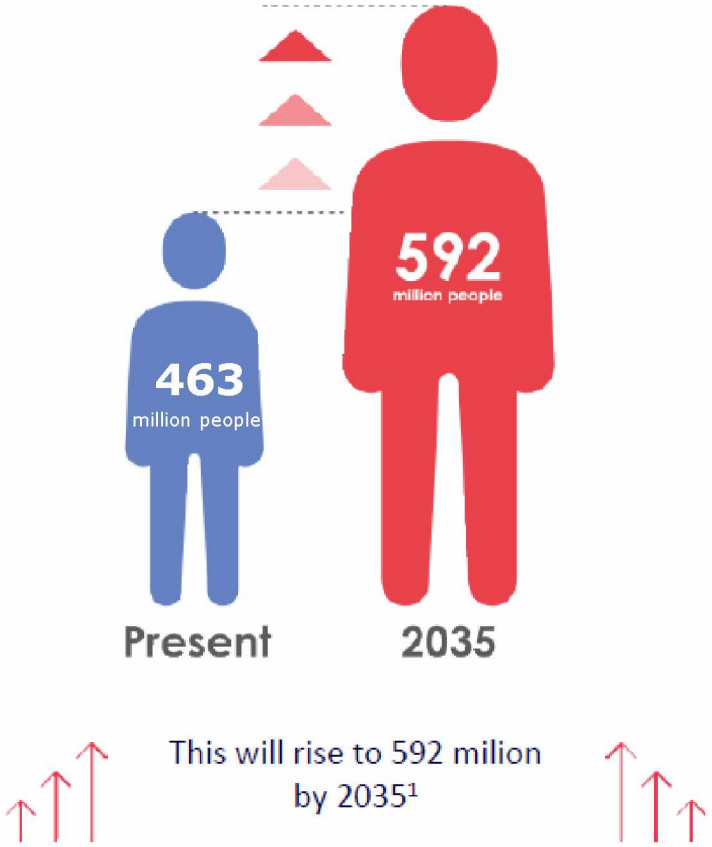
- Bệnh nhân nam 65 tuổi, phát hiện đái tháo đường type 2 hơn 15 năm
  - Nhồi máu cơ tim đã đặt stent mạch vành 5 năm
  - BMI 25
  - ĐH đói 110 mg/dL; HbA1c 7,0%; LDL 80mg/dL; Triglycerid 200 mg/dL
  - Chức năng gan thận bình thường, tỷ số A/C niệu 250 mg/g creatinin

❖ **Câu hỏi: Toa đã và đang dùng 3 tháng nay, có hợp lý ?**

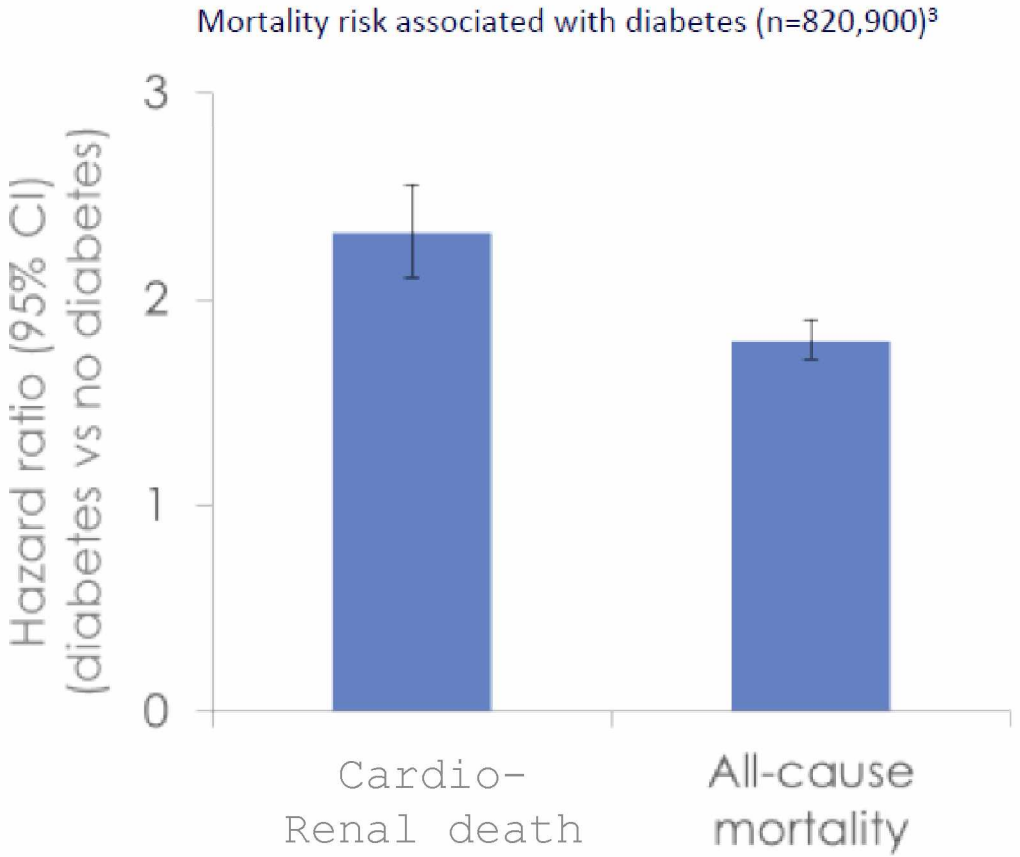
a. **Gliclazide 60mg 1 viên**
b. **Trajenta/Metformin 2,5/1000 mg: 1 viên x 2**
c. Telmisartan 80mg 1 viên
d. Simvastatin 40mg 1 viên
e. Clopidogrel 75mg 1 viên

Đái tháo đường:
"Đại dịch" trên toàn cầu chưa bao giờ dừng lại

Hiện thế giới có 463 triệu người Đái tháo đường type 2



68% BN Đái tháo đường type 2 tử vong do bệnh lý tim mạch-thận



1. IDF Diabetes Atlas 9th Edition 2019; 2. Center ofDisease Control and Prevention 2011; 3. Seshasai et al. N Engl J Med 2011; 364:829-41

Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets, 2021, *21*, 1-00

RESEARCH ARTICLE

Prevalence and Clinical Profile of Undiagnosed Diabetes Mellitus: Data from a Tertiary Hospital

Hen Huu Phan[1], Hoang Van Lam[1], Nhan Trung Le[2], Huy Ngoc Le[2], Diem Thi Tran[2], An Viet Tran[3], Thao Phuong Mai[4] and Minh Duc Do[1, 5]

[1]*Department o*
Hospital, Ho C
cy, Can Tho, V
Medicine and
and Pharmacy

Abstract: ***Background*:** The prevalence of diabetes mellitus in Vietnam is relatively low compared to other Asian countries, but it is accelerating with the economic and cultural transition. This study aimed to estimate the current prevalence and clinical profile of undiagnosed diabetes mellitus in a tertiary hospital in the south of Vietnam.

***Methods*:** A cross-sectional investigation was conducted to recruit 1, 250 participants, who were at least 18 year old and randomly sampled from Cho Ray Hospital, Ho Chi Minh City, Vietnam. Fast-
ured for each individual. The American Di-
etes. Demographic data and other clinical
ing age, sex, residence, educational status,
sure, familial history of diabetes, and lipid

itus was 7.5% in the population studied.
dex, and hypertension, as well as dyslipi-

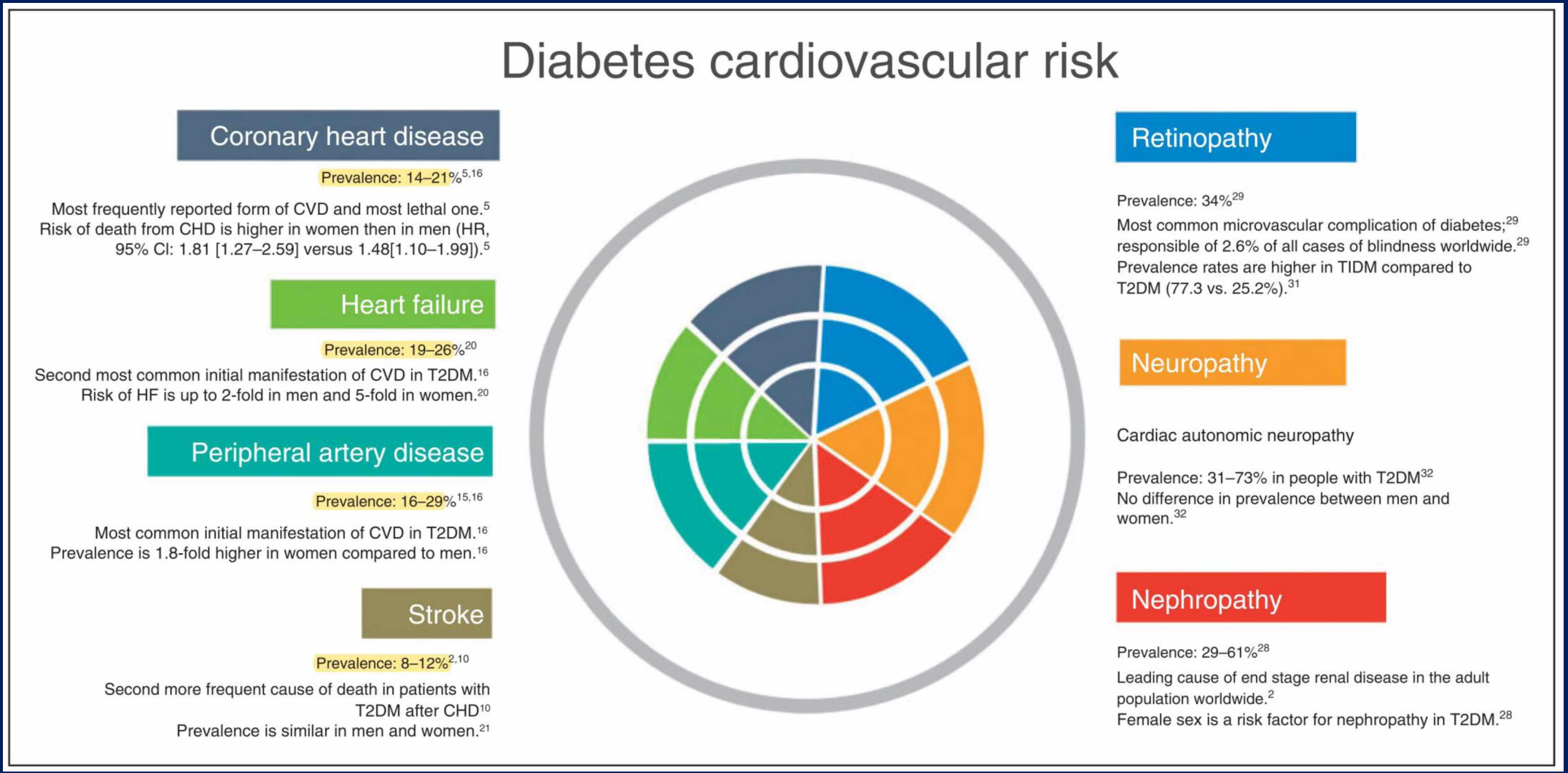
llitus is increasing far more than expected.
th multiple comorbidities, including over-

Table 2. Prevalence of diabetes and comorbidities

Identified disease	N (%)
Diabetes	94/1250 (7.5)
Hypertension	256/1250 (20.5)
Overweight	281/1250 (22.5)
Obesity	277/1250 (22.2)
Dyslipidaemia	453/1250 (36.2)

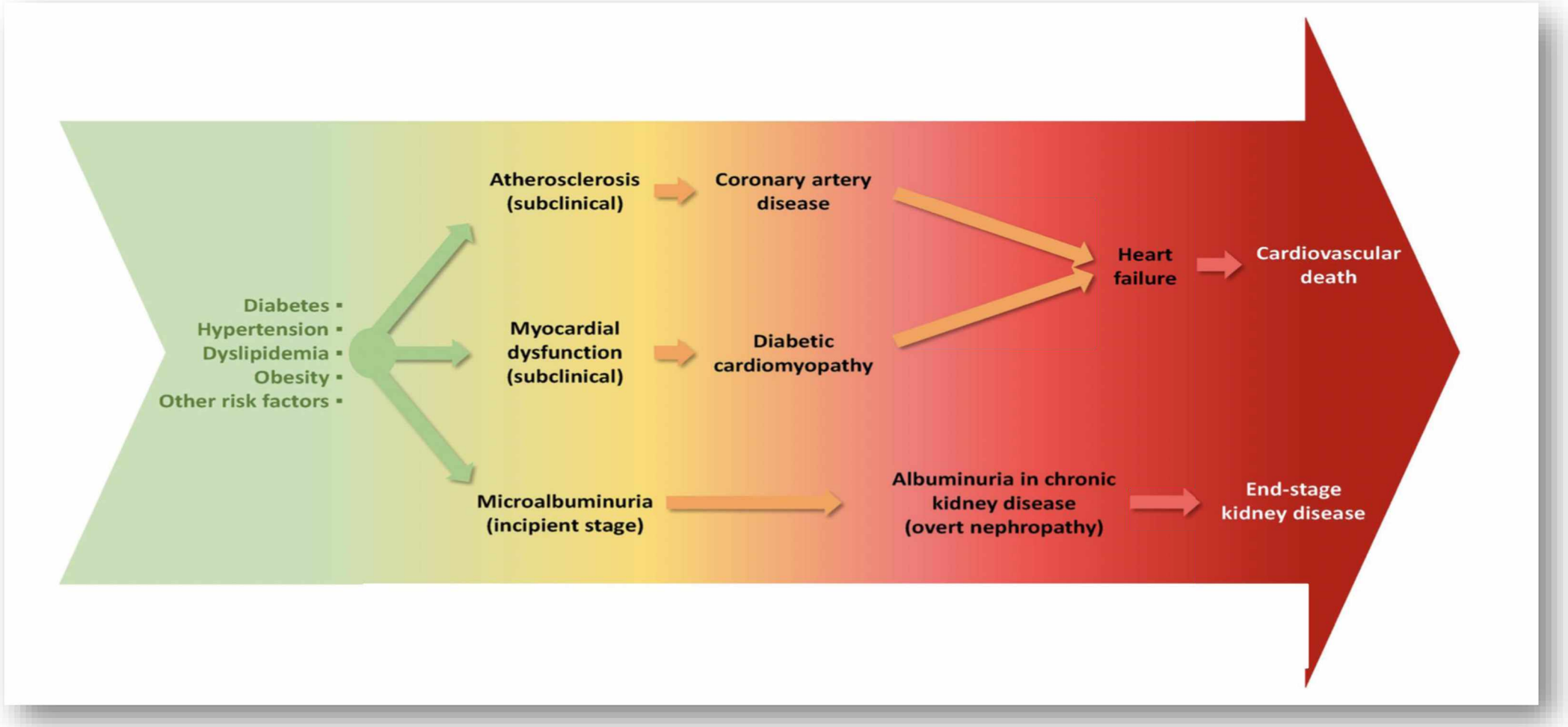
Bác sĩ điều trị bệnh đái tháo đường típ 2 thường quan tâm biến chứng gì?

Biến chứng mạn tính phổ biến ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2



European Journal of Preventive Cardiology 2019, Vol. 26(2S) 25–32

Đái tháo đường típ 2 và biến chứng tim - thận



Diabetes Ther (2022) 13:S35–S49

Vòng xoắn bệnh lý Tim – Thận – Chuyển hóa

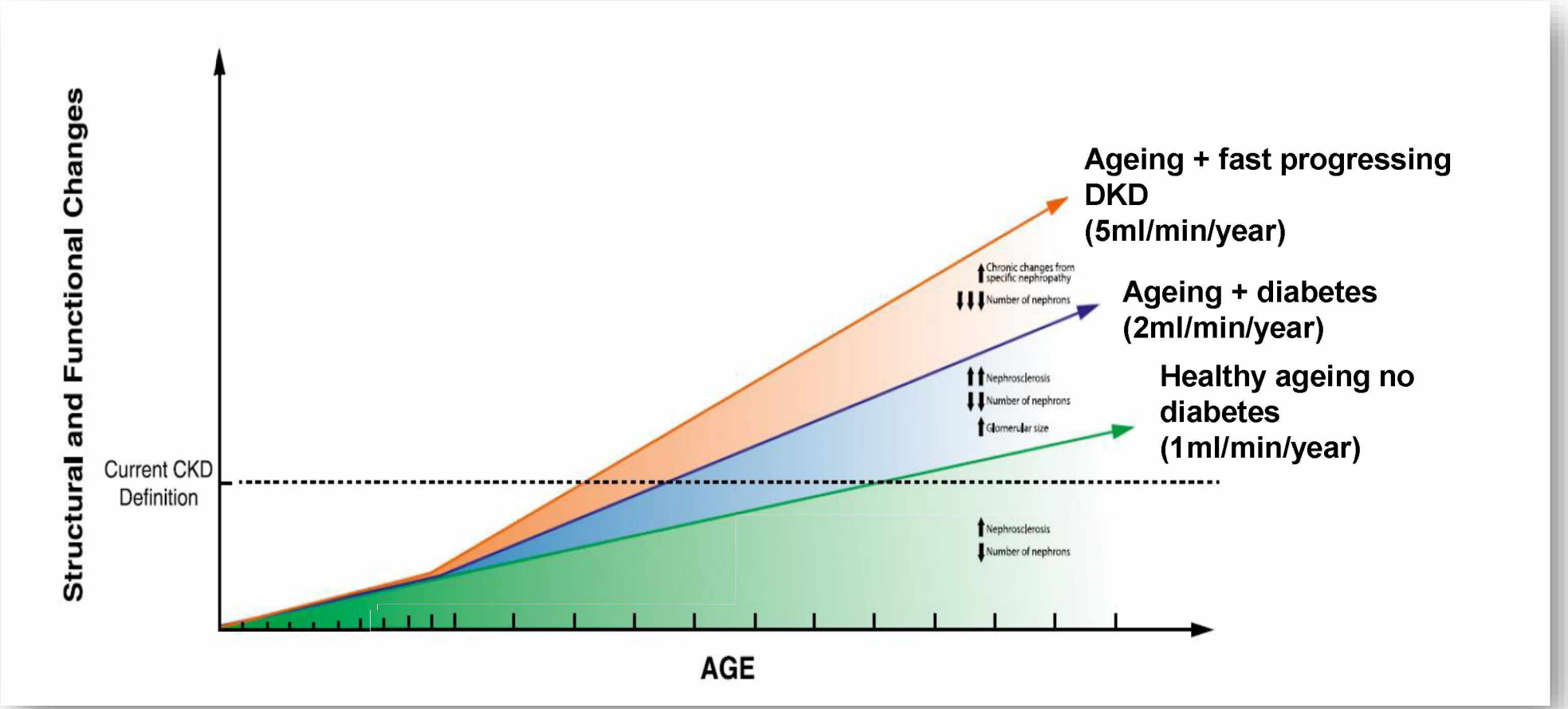
- CKD = bệnh thận mạn; HF = Suy tim; T2D = Đái tháo đường týp 2
- 1. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. *Lancet.* 2018;392:1789-1858; 2. Ronco C et al. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1527-1539; 3. Parving HH et al. *Kidney Int.* 2006;69:2057-2063; 4. Birkeland KI et al. *Diabetes Obes Metab. 2020:*22:1607-1618.

ESC 2023: Yếu tố nguy cơ và phân loại suy tim trên bệnh nhân ĐTĐ típ 2

Table 9 **Heart failure phenotypes according to ejection fraction distribution**[445]

HF phenotype	HFpEF	HFmrEF	HFrEF
Criterion 1	Symptoms and/or signs[a]	Symptoms and/or signs[a]	Symptoms and/or signs[a]
Criterion 2	LVEF ≥50%	LVEF 41–49%	LVEF ≤40%
Criterion 3	Objective evidence of cardiac structural and/or functional abnormalities consistent with the presence of LV diastolic dysfunction or raised filling pressures, including raised natriuretic peptides	None	None

Thay đổi chức năng thận trên bệnh nhân đái tháo đường



Musab S. Hommos, Richard J. Glassock and Andrew D. Rule. JASN October 2017, 28 (10) 2838-2844

Khuyến cáo điều trị ĐTĐ thay đổi theo thời gian

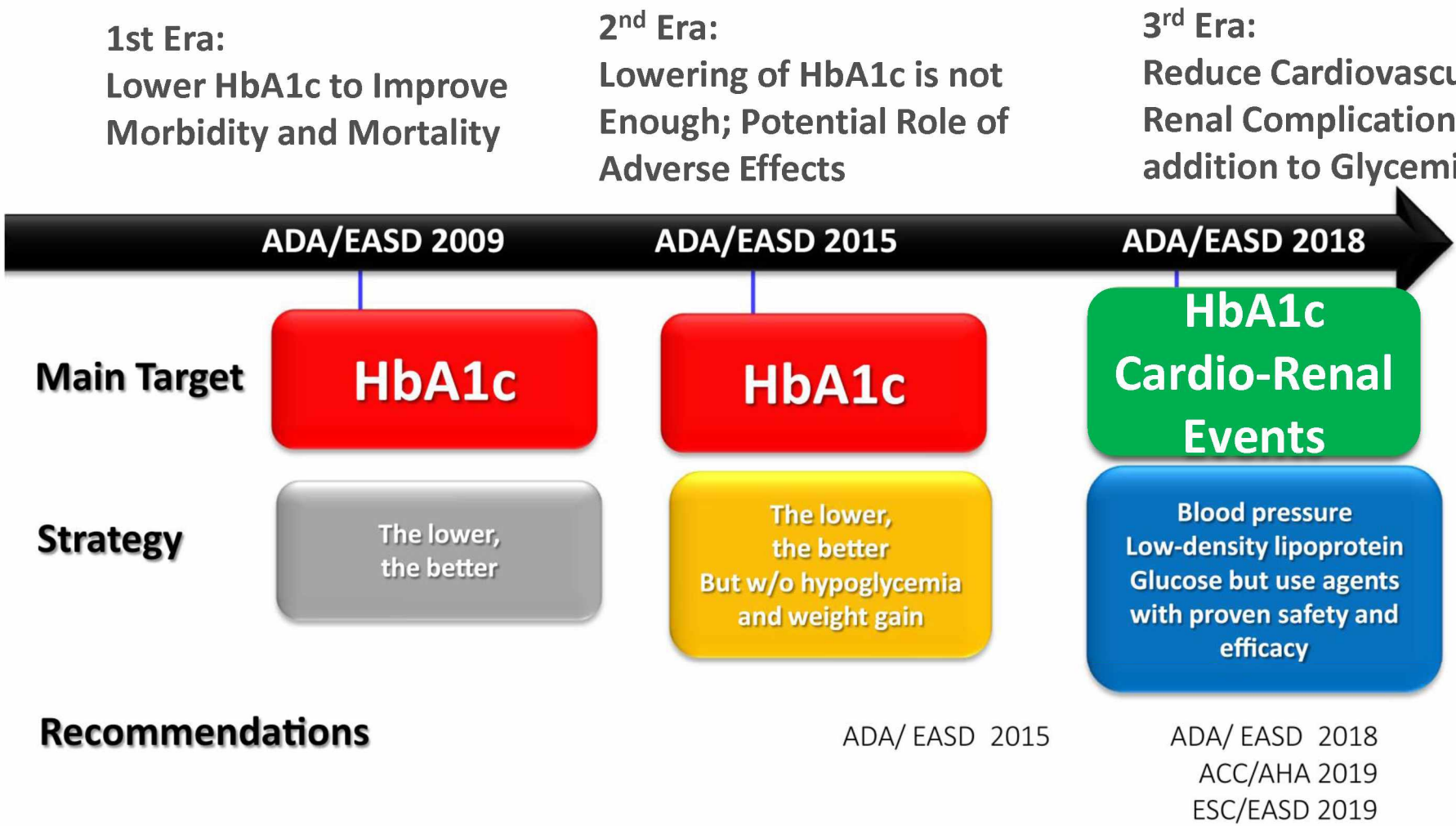
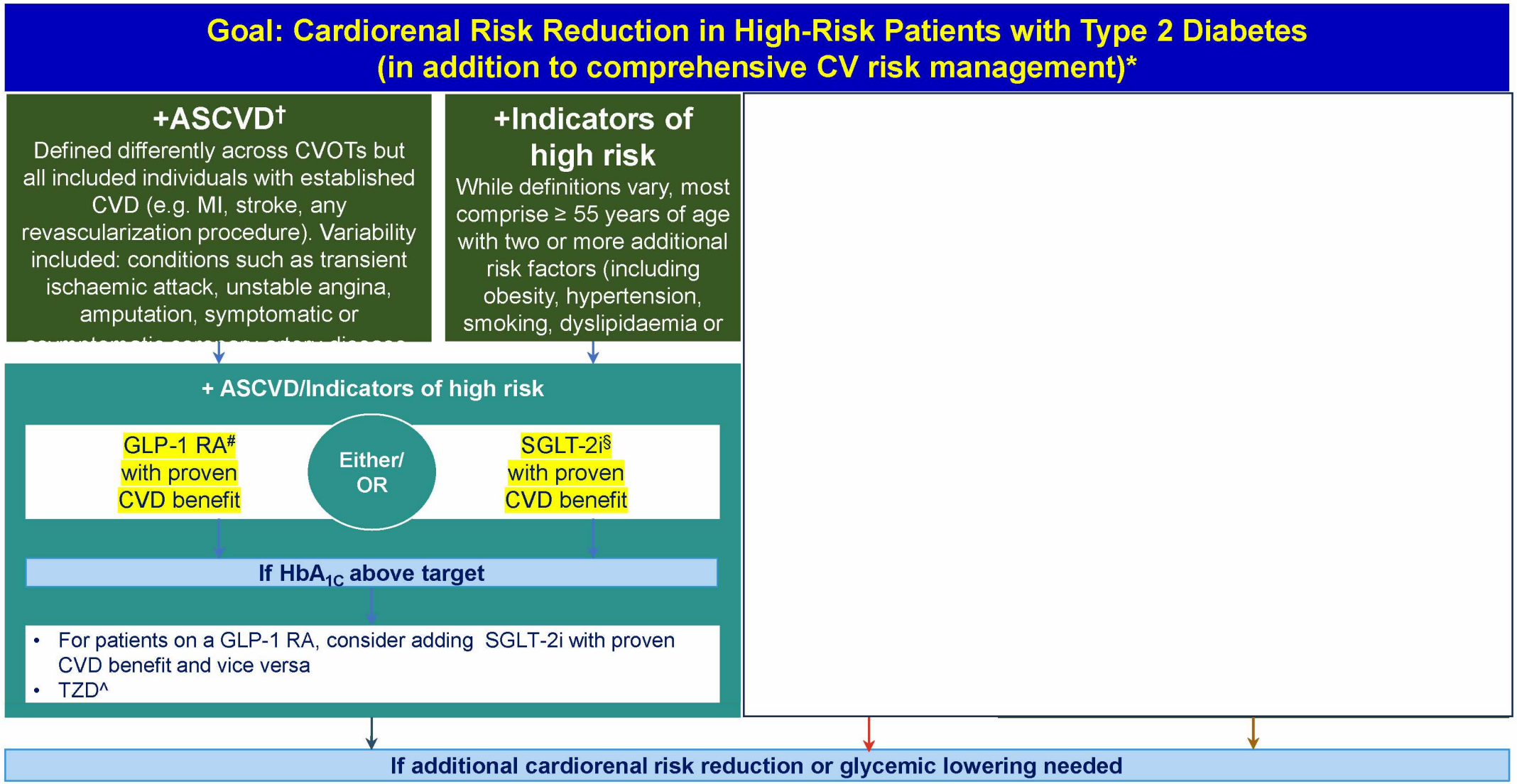


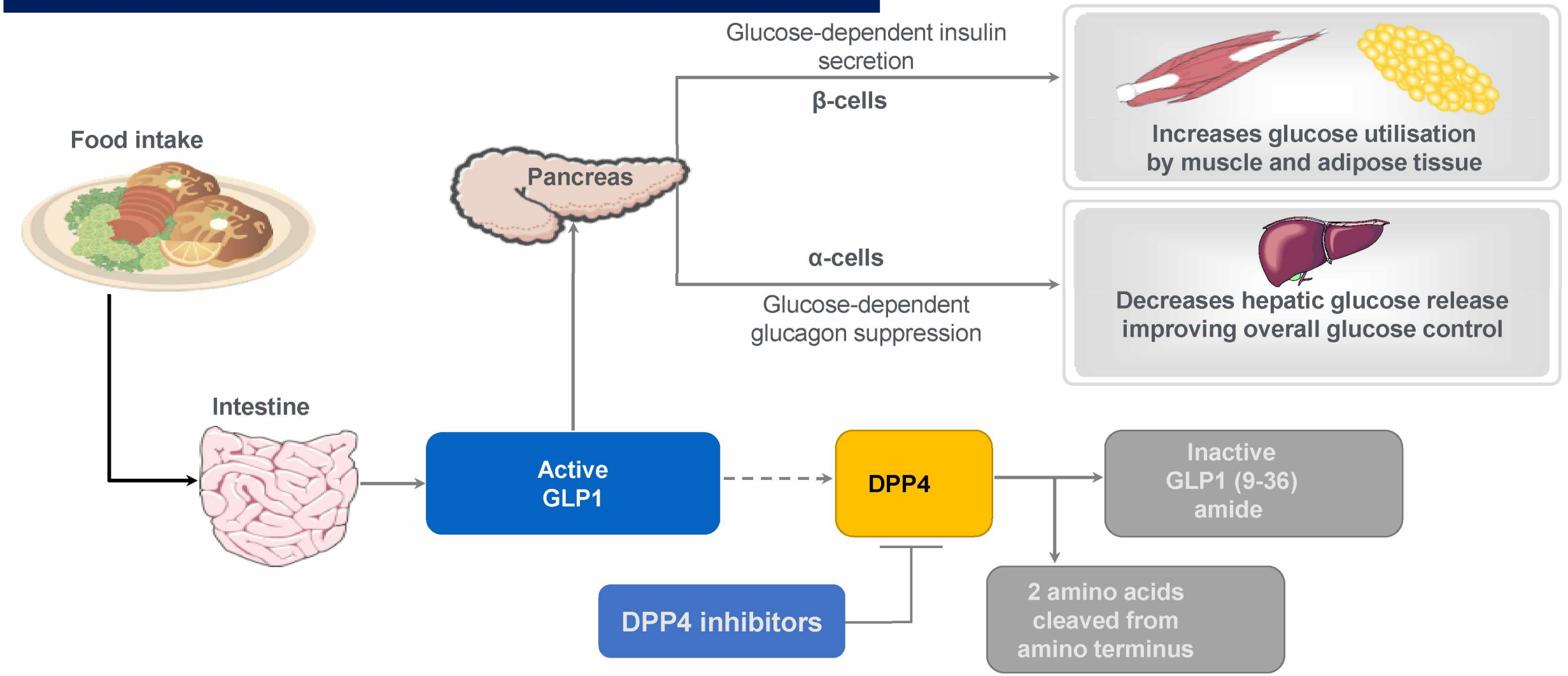
Fig. 1 Evolution of the treatment recommendations in type 2 diabetes management. *ADA* American Diabetes Association, *EASD* European Association for the Study of Diabetes, *AHA* American Heart Association, *ESC* European Society for Cardiology

Drugs (2021) 81:1373–1379

2023 ADA: Pharmacologic treatment of hyperglycemia in adults with T2D



GLP1 - RA: Mechanism of action



Adapted from Drucker. Expert Opin Invest Drugs 2003;12:87–100 and Ahrén Curr Diab Rep. 2003;3:365–372.

ADA 2023: Lợi ích tim mạch của GLP1 RA có hiệu quả nhóm ?

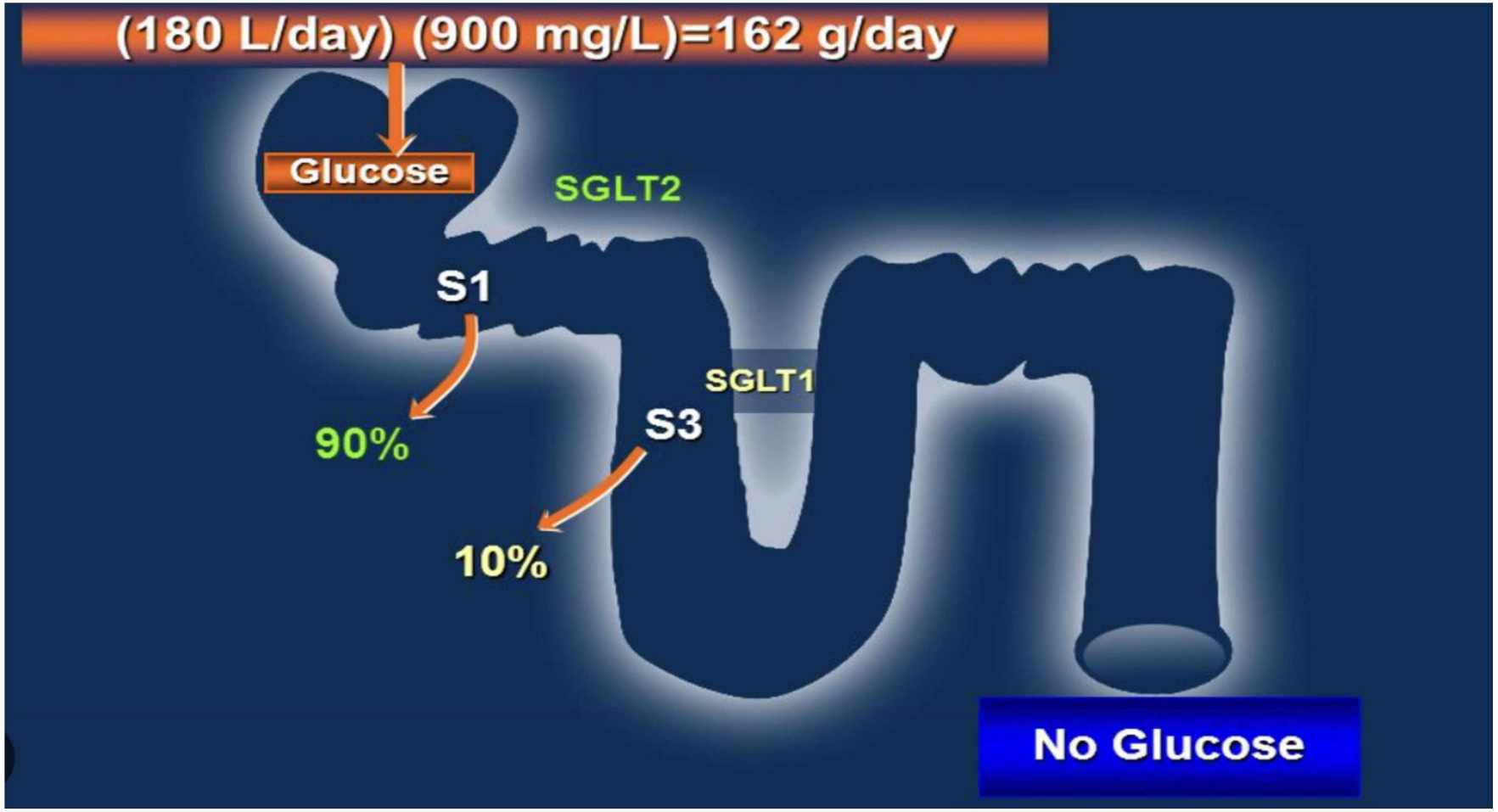
GLP-1 RAs	• Exenatide (extend release)	g**
	• Exenatide	µg
	• Dulaglutide	mg**
	• Semaglutide	g**
	• Liraglutide	mg
	• Lixisenatide	mg
		µg

Cardiovascular Outcomes Trials

There are now multiple large randomized controlled trials reporting statistically significant reductions in cardiovascular events in patients with type 2 diabetes treated with an SGLT2 inhibitor (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin) or GLP-1 RA (liraglutide, semaglutide, dulaglutide); see Section 10 "Cardiovas-

Semaglutide chưa được phê duyệt để sử dụng tại Việt nam

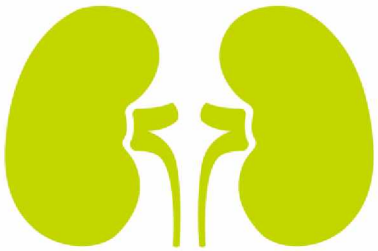
Cơ chế SGLT2i



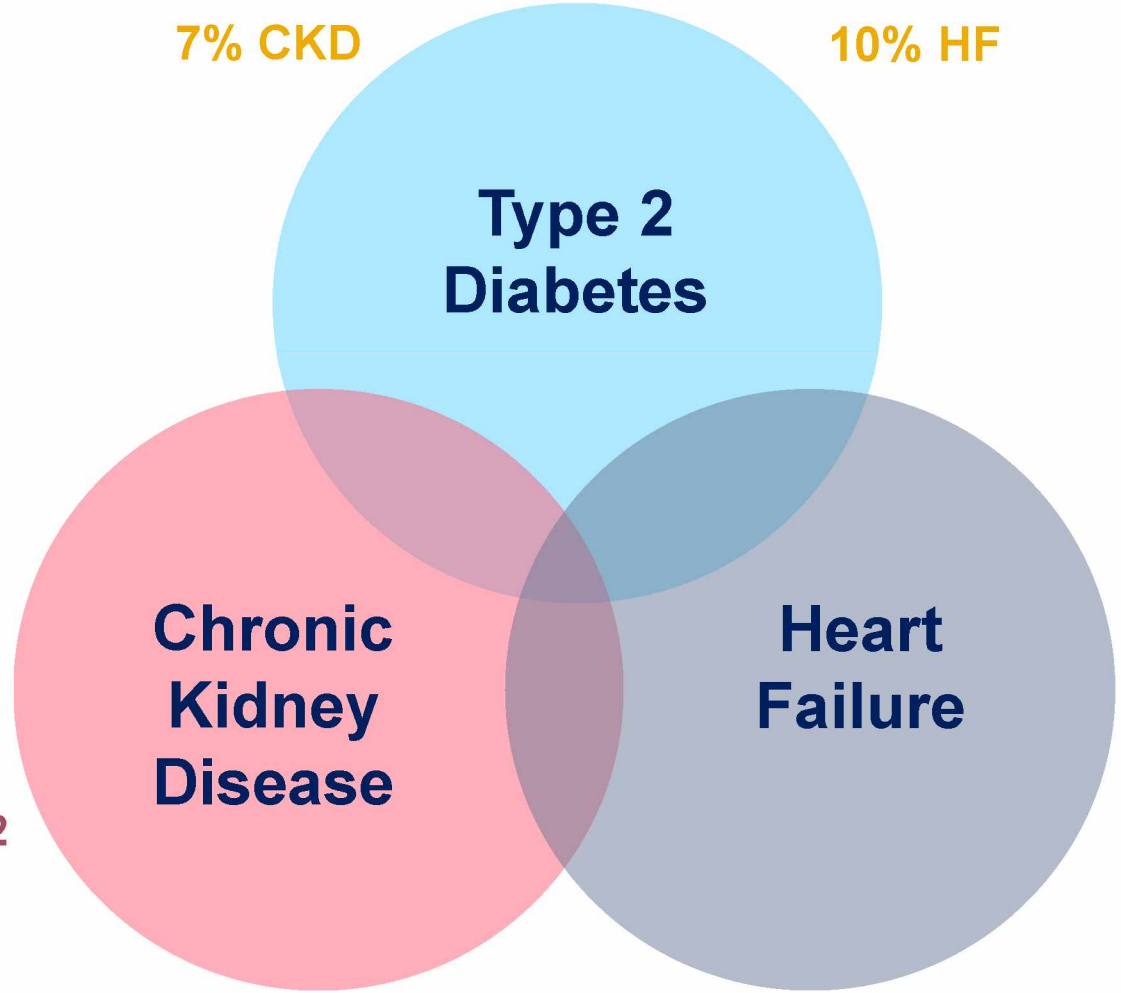
Reviews on Recent Clinical Trials. Editor-in-Chief ISSN (Print): 1574-8871. **Review Article**SGLT2 Inhibitors in Diabetes Mellitus Treatment. Volume 12, Issue 1, 2017

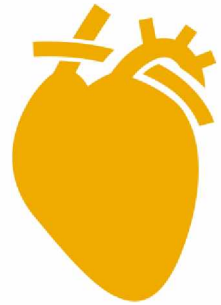
Dapagliflozin trong bảo vệ cơ quan đích cho BN Tim mạch – thận- chuyển hóa

DECLARE TIMI 58[1]



Renal composite outcome
HR (95%CI)
↓ 47% DECLARE
↓ 29% DAPA-HF
↓ 44% DAPA-CKD





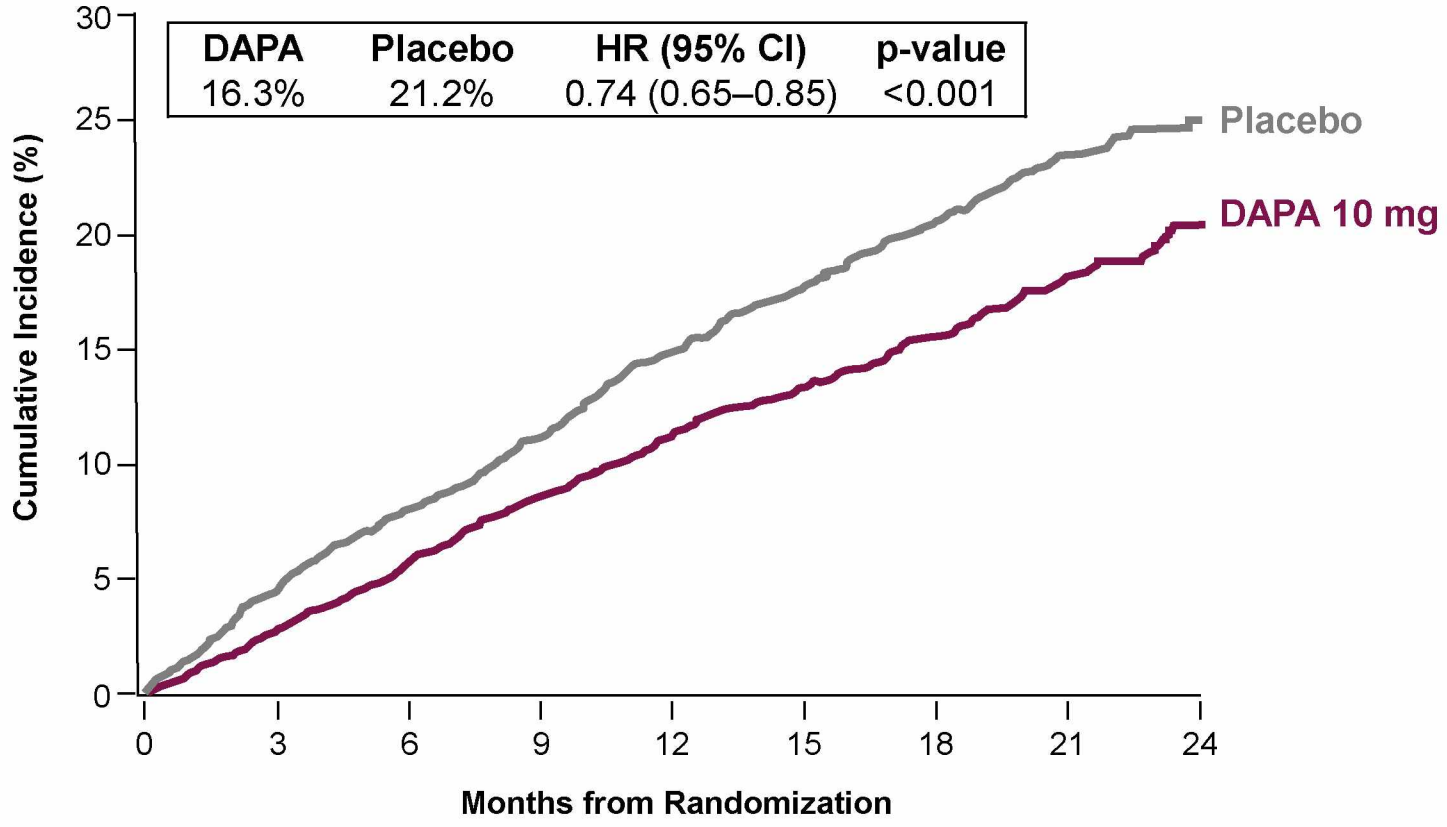
CV death & hHF
HR (95%CI)
↓ 17% DECLARE
↓ 25% DAPA-HF
↓ 29% DAPA-CKD

Vui lòng tham khảo thông tin kê toa Dapagliflozin tại Việt Nam

1. Wiviott SD et al. N Endl J Med, 2019;380:347-357; 2. Heerspink HJL. Et al. N Engl J Med 2020; 383: 1436-1446;
3. McMurray JJV et al. N Engl J Med 2019;381;1995-2008; 4. Petrie et al. JAMA 2020;323; 1353-1386

Dapagliflozin giảm nguy cơ tử vong do tim mạch hoặc biến cố suy tim sớm từ ngày thứ 28

DAPAHF



26% RRR

4.9% ARR

NNT=21

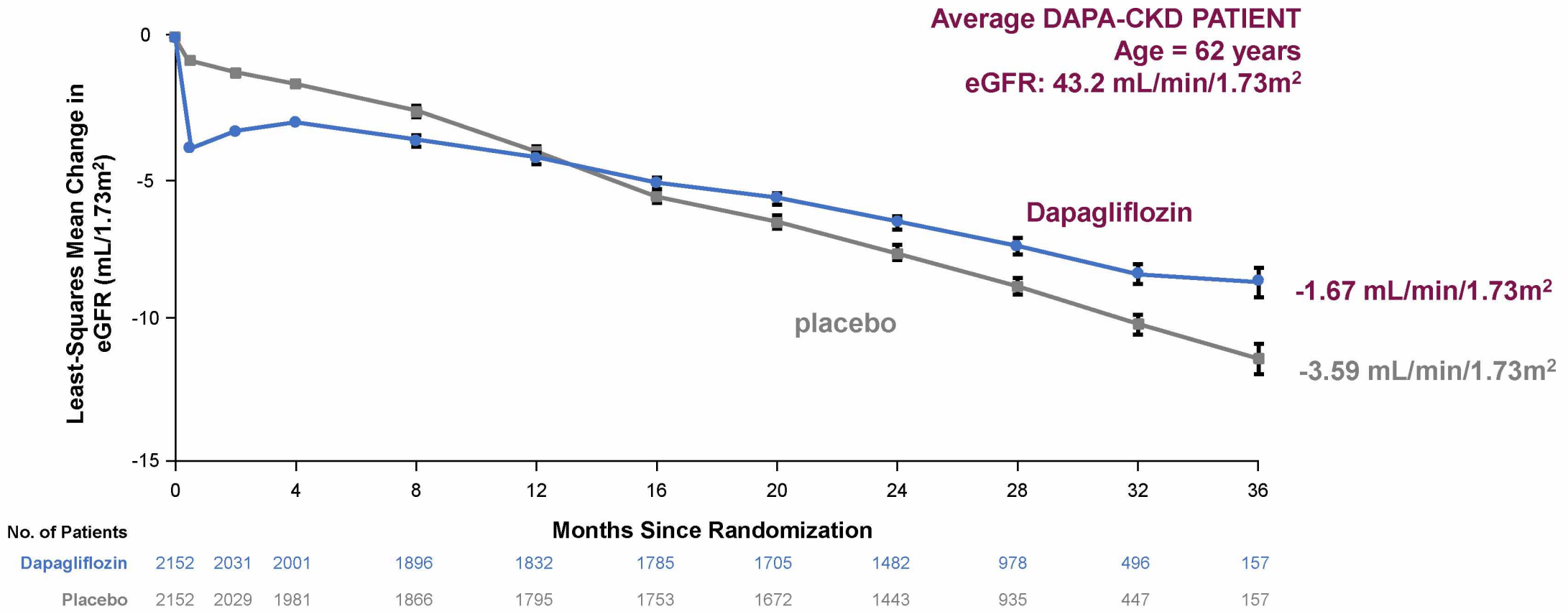
Number at Risk

DAPA 10 mg	2373	2305	2221	2147	2002	1560	1146	612	210
Placebo	2371	2258	2163	2075	1917	1478	1096	593	210

[a]Worsening HF includes hHF or urgent HF visit.

1. McMurray JJV et al. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008; 2. Sabatine MS et al. Presented at: AHA Scientific Sessions; November 16-18, 2019; Philadelphia, PA.

Dapagliflozin cải thiện làm chậm mức giảm eGFR



- BL = baseline; DAPA= dapagliflozin; eGFR = estimated glomerular filtration rate; PBO = placebo.
- Heerspink HJL et al. Online ahead of print. *N Engl J Med*. 2020.

Dapagliflozin được BYT Việt Nam phê duyệt cho 3 chỉ định

Bảo hiểm y tế thanh toán cả 3 chỉ định

Liều đơn giản 10mg, ngày 1 lần

eGFR ≥ 25 ml/phút
Tiếp tục đến khi chạy thận, thay thế thận

Thông tư 20/2022/TT-BYT ban hành ngày 31/12/2022 "Danh mục & tỷ lệ, điều kiện thanh toán đối với thuốc hóa dược, sinh phẩm, thuốc phóng xạ và chất đánh dấu thuốc phạm vi được hưởng của người tham gia bảo hiểm y tế
Dapagliflozin được chỉ định để kiểm soát đường huyết cho bệnh nhân mắc ĐTĐ týp 2 có eGFR ≥ 45mL/p/1.73m2 và bệnh nhân suy tim PSTMG; bệnh nhân bệnh thận mạn tính với với eGFR ≥ 25 ml/phút/1,73m2
Vui lòng tham khảo thêm thông tin kê toa Dapagliflozin tại Việt Nam

Tình huống lâm sàng

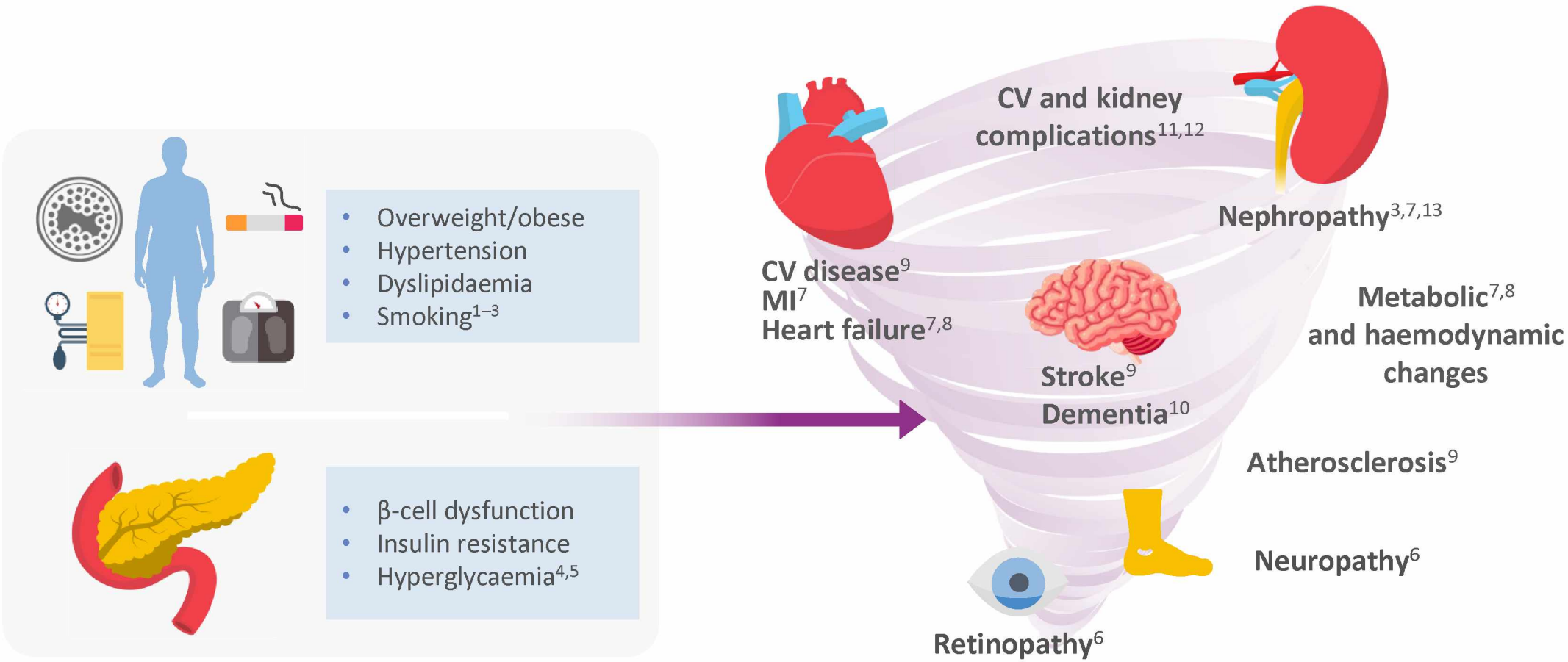
- Bệnh nhân nam 65 tuổi, phát hiện đái tháo đường type 2 hơn 15 năm
  - Nhồi máu cơ tim đã đặt stent mạch vành 5 năm
  - BMI 25
  - ĐH đói 110 mg/dL; HbA1c 7,0%; LDL 80mg/dL; Triglycerid 200 mg/dL
  - Chức năng gan thận bình thường, tỷ số A/C niệu 250 mg/g creatinin

❖ **Câu hỏi: Toa đã và đang dùng 3 tháng nay, có hợp lý ?**

a. **Gliclazide 60mg 1 viên**
b. **Trajenta/Metformin 2,5/1000 mg: 1 viên x 2**
c. Telmisartan 80mg 1 viên
d. Simvastatin 40mg 1 viên
e. Clopidogrel 75mg 1 viên

Bác sĩ lâm sàng bị "ấn tượng" bởi biến cố tim mạch, suy tim, bệnh thận mạn – trì hoãn sử dụng thuốc SGLT2i/GLP1 RA?

Bệnh nhân ĐTĐ giai đoạn sớm tăng nguy cơ mắc các biến chứng do các rối loạn chuyển hóa[1–10]



Leading hypotheses shown; additional factors may contribute to progression of complications

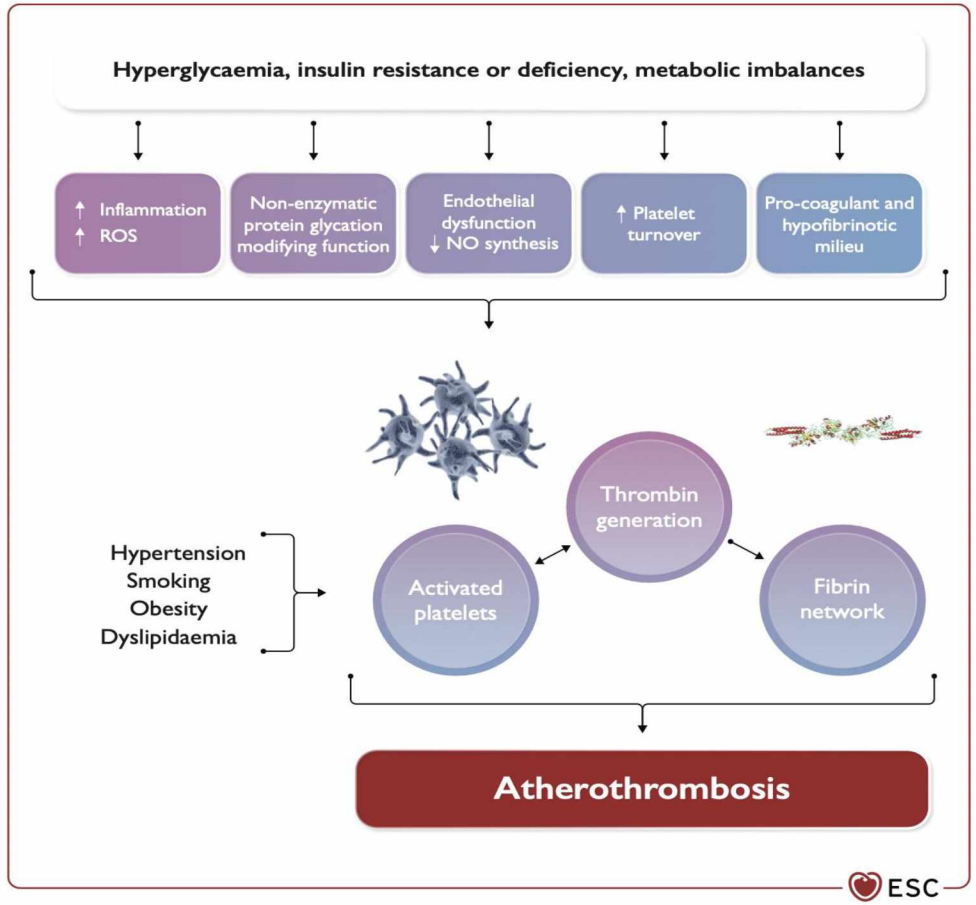
1. Leon BM & Maddox TM. *World J Diabetes* 2015;6:1246; 2. Sposito AC *et al*. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:157; 3. Cade WT. *Phys Ther* 2008;88:1322; 4. Marwick TH *et al*. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:339; 5. DeFronzo RA *et al*. *Diabetes* 2009;58:773; 6. Fowler MJ. *Clinical Diabetes* 2011;29:116; 7. Song MK *et al*. *J Diabetes Res* 2014;2014:e313718; 8. Bugger H & Abel ED. *Diabetologia* 2014;57:660; 9. Galicia-Garcia U *et al*. *Int J Mol Sci* 2020;21:6275; 10. Hayden MR *et al*. *Cardiorenal Med* 2013;3:265; 11. Ronco C *et al*. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527; 12. McCullough PA *et al*. *Contrib Nephrol* 2013;182:82; 13. Chen Y *et al*. *Kidney Dis* 2020;6:225

ESC 2023: Kiểm soát nguy cơ tim mạch ở BN ĐTĐ típ 2

Multifactorial approach in patients with diabetes—*Section 5.7*		
Identifying and treating risk factors and comorbidities early is recommended.	I	A
Multidisciplinary behavioural approaches that combine the knowledge and skills of different caregivers are recommended.	I	C
Principles of motivational interviewing should be considered to induce behavioural changes.	IIa	C
Telehealth may be considered to improve risk profile.	IIb	B

European Heart Journal (2023) 00, 1–98 https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192

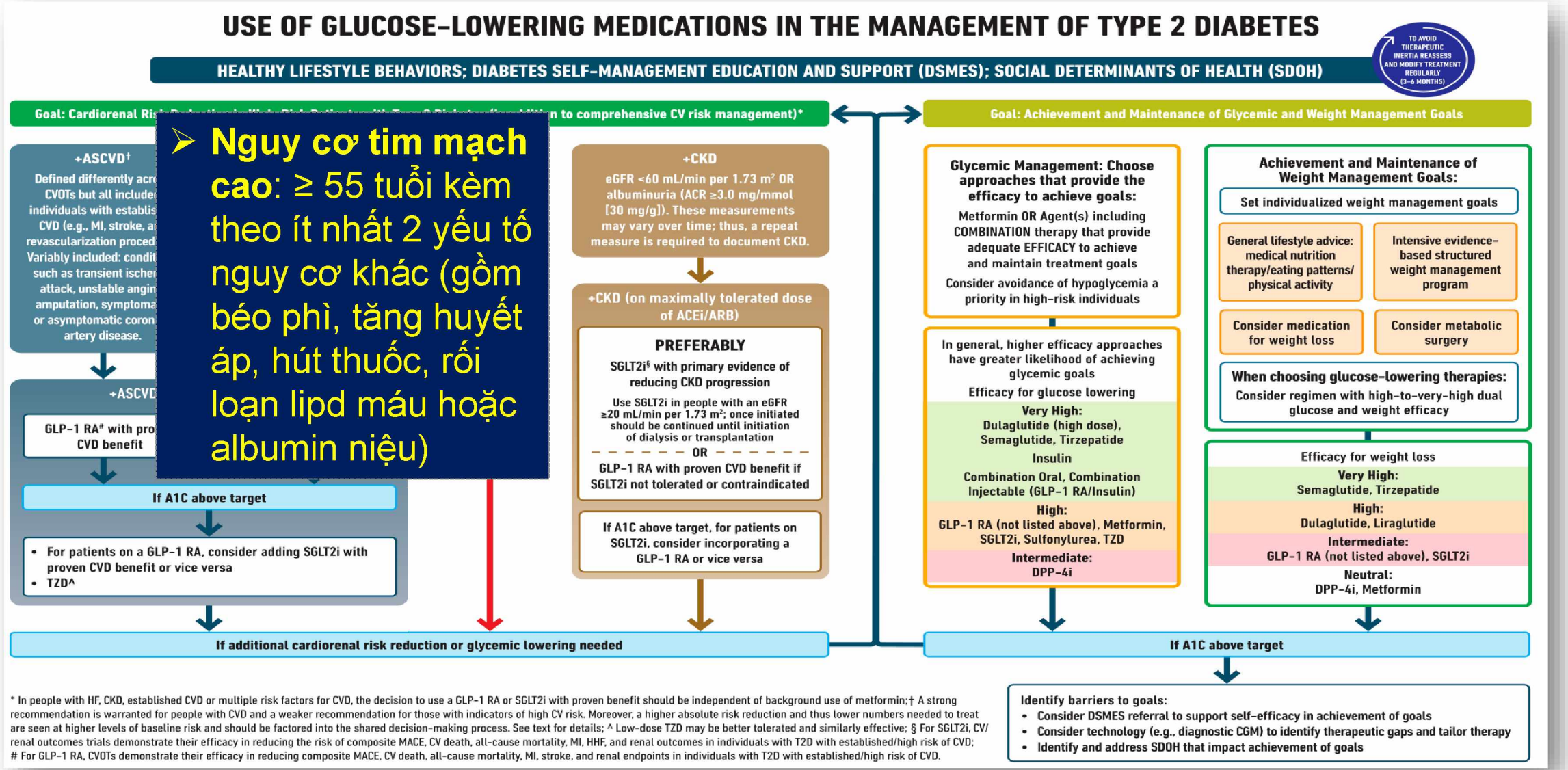
ESC 2023: Kiểm soát nguy cơ tim mạch ở BN ĐTĐ típ 2



Weight reduction in patients with diabetes—*Section 5.1.1*		
It is recommended that individuals living with overweight or obesity aim to reduce weight and increase physical exercise to improve metabolic control and overall CVD risk profile.	I	A
Glucose-lowering medications with effects on weight loss (e.g. GLP-1 RAs) should be considered in patients with overweight or obesity to reduce weight.	IIa	B
Bariatric surgery should be considered for high and very high risk patients with BMI ≥35 kg/m^2 (≥Class II) when repetitive and structured efforts of lifestyle changes combined with weight-reducing medications do not result in maintained weight loss.	IIa	B

European Heart Journal (2023) 00, 1–98 https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192

ADA 2023:
Lựa chọn thuốc theo mục tiêu điều trị



Protective effects of SGLT-2 in
two face

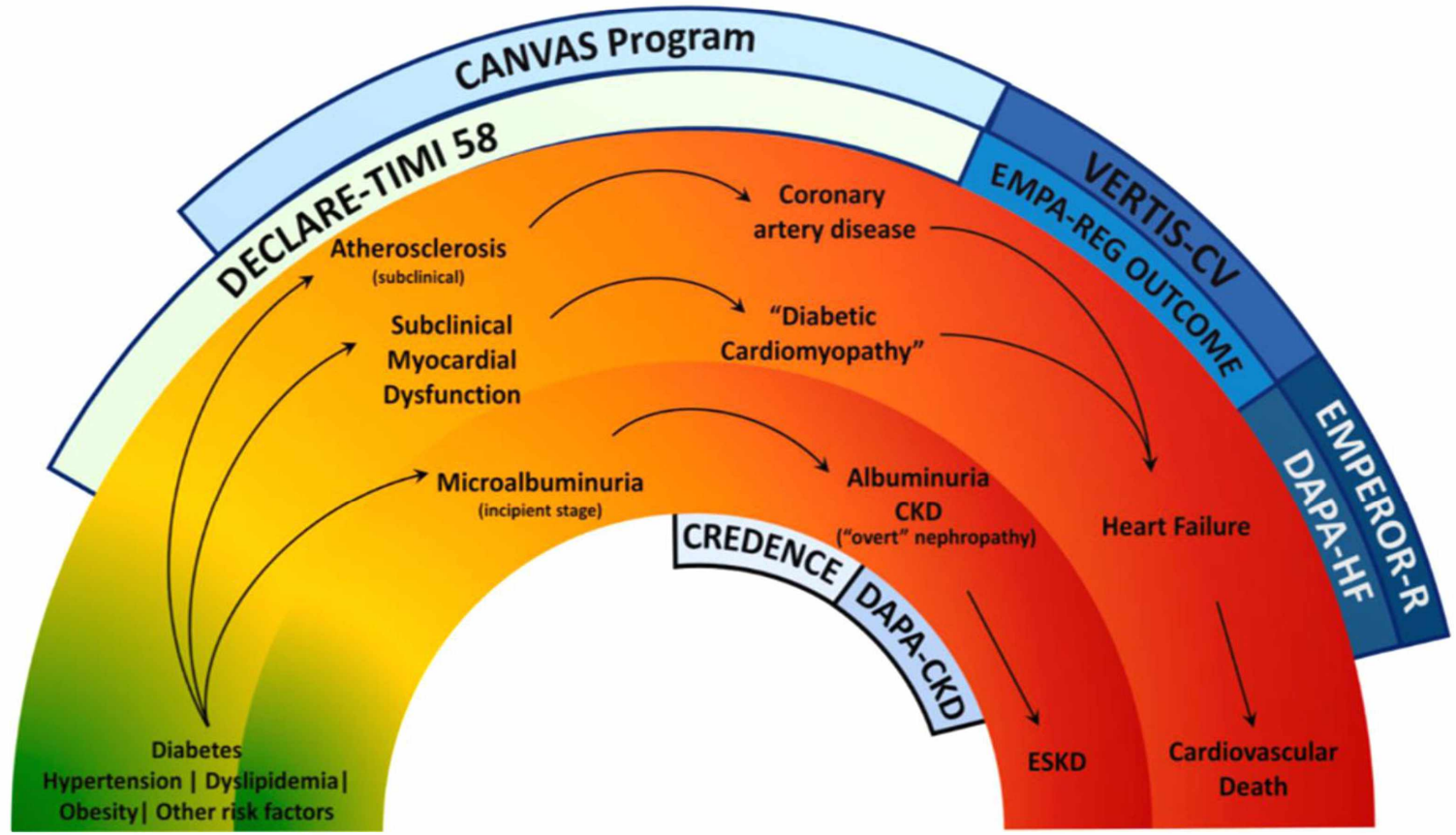


Figure 1 Clinical trials of SGLT2 inhibitors across the cardiorenal continuum.

Similarities and Differences Between SGLT2 Inhibitor CVOTs

	DECLARE-TIMI 58[1,2,3]	CANVAS Program[4]	EMPA-REG OUTCOME[5]
Number of patients	17,160	10,142 (CANVAS: 4330; CANVAS-R: 5812)	7020
Key inclusion criteria	• HbA1c ≥6.5% and <12%[a] • CrCl[b] ≥60 mL/min	• HbA1c ≥7% and ≤10.5% • eGFR[c] >30 mL/min/1.73 m^2	• HbA1c ≥7% and ≤10% • eGFR[c] ≥30 mL/min/1.73 m^2
Study population	**MRF: 59.4%; ECVD: 40.6%**	MRF: 34.4%; ECVD: 65.6%	ECVD: >99%
Interventions (randomization ratio)	DAPA 10 mg or PBO (1:1)	CANVAS: CANA 100 mg, CANA 300 mg, or PBO (1:1:1) CANVAS-R: CANA 100 mg with optional increase to 300 mg or PBO (1:1)	EMPA 10 mg, EMPA 25 mg, or PBO (1:1:1)
Number of events	1559 (Actual)	CANVAS: 658; CANVAS-R: 353 (Actual)	772 (Actual)
Median follow-up	4.2 years	2.4 years (CANVAS: 5.7 years; CANVAS-R: 2.1 years)	3.1 years
Primary endpoint	Primary safety endpoint: MACE (composite of CV death, nonfatal MI, or nonfatal ischemic stroke). Primary efficacy endpoints: • MACE • Composite of CV death or hHF	Pooled MACE (composite of CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke) from CANVAS & CANVAS-R	Pooled MACE (composite of CV death, nonfatal MI,or nonfatal stroke) from 2 doses
Important secondary endpoints	Renal composite endpoint (sustained ≥40% decrease in eGFR to eGFR <60 mL/min/1.73 m^2 and/or ESRD and/or renal or CV death), all-cause mortality	All-cause mortality, CV death, albuminuria progression (>30% increase in albuminuria and change in category), composite of CV mortality or hHF	Composite of MACE or hospitalization for UA, silent MI, hHF, microvascular composite, new onset microalbuminuria, new onset macroalbuminuria

[a]Proportion of patients with HbA1c of 6.5% to <7% capped at ~5%; [b]Based on Cockcroft-Gault equation; [c]Based on Modification of Diet in Renal Disease criteria.
CANA, canagliflozin; CrCl, creatinine clearance; CV, cardiovascular; CVOTs, cardiovascular outcome trials; DAPA, dapagliflozin; ECVD, established atherosclerotic cardiovascular disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; EMPA, empagliflozin; ESRD, end-stage renal disease; HbA1c, glycated hemoglobin; hHF, hospitalization for heart failure; MACE, major adverse cardiovascular event; MI, myocardial infarction; MRF, multiple risk factors for cardiovascular disease; PBO, placebo, SGLT2, sodium-glucose cotransporter 2; UA, unstable angina.

1. Raz I et al. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:1102-1110; 2. Wiviott SD et al. *Am Heart J*. 2018;200:83-89; 3. Wiviott SD et al. Online ahead of print. *New Engl J Med*. 2018; 4. Neal B et al. Article, online protocol, and supplementary appendix. *N Engl J Med*. 2017;377:644–657; 5. Zinman B et al. Article, online protocol, and supplementary appendix. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–2128.

KẾT LUẬN

- Biến chứng TM và bệnh thận mạn là những biến chứng rất nguy hiểm và thường gặp trên ĐTĐ típ 2
- Tiếp cận điều trị bệnh nhân ĐTĐ típ 2 hiện đã thay đổi: Bên cạnh kiểm soát đường huyết còn đồng thời quản lý sớm các yếu tố nguy cơ và dự phòng biến cố tim mạch-thận.
- SGLT2i/GLP1 RA được khuyến cáo là phương pháp điều trị ưu tiên ở BN ĐTĐ típ 2 có nguy cơ cao hoặc mắc BTMDXV, suy tim hoặc bệnh thận mạn

Cám ơn sự theo dõi của Quý đồng nghiệp